

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nableran, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Nableran, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nableran, 500 mg

Każda fiolka zawiera 500 mg meropenemu (*Meropenemum*) w postaci meropenemu trójwodnego .

Nableran, 1 g

Każda fiolka zawiera 1 g meropenemu (*Meropenemum*) w postaci meropenemu trójwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka po 500 mg zawiera 104 mg węglanu sodu, co odpowiada około 2,0 mEq sodu (około 45 mg).

Każda fiolka po 1 g zawiera 208 mg węglanu sodu co odpowiada około 4,0 mEq sodu (około 45 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Proszek krystaliczny barwy białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nableran jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc;
- zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy;
- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- zakażenia okołoporodowe;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Leczenie pacjentów z bakteriami, która występuje w związku z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń lub jest podejrzana o taki związek.

Produkt leczniczy Nableran można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, jeżeli podejrzewa się, że gorączka spowodowana jest zakażeniem bakteryjnym.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniższe tabele przedstawiają ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

Ustalając dawkę meropenemu i czas leczenia należy uwzględnić rodzaj zakażenia, w tym jego ciężkość i odpowiedź kliniczną.

W leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, takich jak szpitalne zakażenia spowodowane mniej wrażliwymi rodzajami bakterii (np. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Acinetobacter spp.*) lub podczas leczenia bardzo ciężkich zakażeń, szczególnie wskazane może być stosowanie dawki do 2 g trzy razy na dobę u dorosłych i młodzieży oraz dawki do 40 mg/kg mc. trzy razy na dobę u dzieci.

U pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest dodatkowe uwzględnienie tego podczas dawkowania (patrz niżej).

Dorośli i młodzież

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Ciężkie apalenie płuc, w tym szpitalne i tzw. respiratorowe zapalenie płuc	500 mg lub 1 g
Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy	2 g
Powikłane zakażenia dróg moczowych	500 mg lub 1 g
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	500 mg lub 1 g
Zakażenia okołoporodowe	500 mg lub 1 g
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg lub 1 g
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	2 g
U pacjentów z neutropenią i gorączką	1 g

Meropenem podaje się zwykle w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Alternatywnie dawki do 1 g można podawać we wstrzyknięciu dożylnym, trwającym około 5 minut. Dostępne dane potwierdzające bezpieczeństwo podawania dorosłym dawki 2 g we wstrzyknięciu dożylnym, są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dla dorosłych i młodzieży należy zmodyfikować, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 51 ml/min (patrz niżej). Dane potwierdzające taką modyfikację dla jednostkowej dawki 2 g są ograniczone.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka (na podstawie jednostkowych dawek 500 mg, 1 g lub 2 g, patrz tabela wyżej)	Częstość podawania
26-50	1 dawka jednostkowa	co 12 godzin
10-25	1/2 dawki jednostkowej	co 12 godzin
<10	1/2 dawki jednostkowej	co 24 godzin

Meropenem jest usuwany z krążenia podczas hemodializy i hemofiltracji. Odpowiednią dawkę należy podać po zakończeniu cyklu hemodializy.

Nie ustalono zaleceń dawkowania u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności meropenemu u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ani nie ustalono dla nich optymalnego schematu dawkowania. Jednak ograniczone dane farmakokinetyczne świadczą o tym, że odpowiednim schematem dawkowania może być podawanie meropenemu w dawce 20 mg/kg mc. co 8 godzin (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku od 3 miesięcy do 11 lat, o masie ciała do 50 kg

W tabeli niżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania.

Zakażenie	Dawka podawana co 8 godzin
Zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i szpitalne zapalenie płuc	10 lub 20 mg/kg mc.
Zakażenia płuc i oskrzeli w przebiegu mukowiscydozy	40 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia dróg moczowych	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	10 lub 20 mg/kg mc.
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	10 lub 20 mg/kg mc.
Ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	40 mg/kg mc.
U pacjentów z neutropenią i gorączką	20 mg/kg mc.

Dzieci o masie ciała większej niż 50 kg

Należy podawać dawkę zalecaną dla pacjentów dorosłych.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Meropenem podaje się zwykle w infuzji dożylniej trwającej około 15 do 30 minut (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Alternatywnie dawki do 20 mg/kg mc. można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 5 minut. Dostępne dane potwierdzające bezpieczeństwo podawania dzieciom dawki 40 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym, są ograniczone.

Instrukcja dotycząca rozpuszczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na którykolwiek lek przeciwbakteryjny z grupy karbapenemów.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny przeciwbakteryjny lek beta-laktamowy (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając meropenem do leczenia konkretnego pacjenta należy ocenić przydatność podawania leku przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów na podstawie takich czynników, jak ciężkość zakażenia, występowanie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne i ryzyko związane z zakażeniem bakteriami opornymi na karbapenemy.

Oporność na *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp.

Oporność na karbapenemy szczepów z rodziny *Enterobacteriaceae*, z gatunku *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* jest zróżnicowana na terenie Europy. Osoba ordynująca lek powinna wziąć pod uwagę lokalną częstość występowania szczepów opornych na karbapenemy.

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, notowano ciężkie i sporadycznie śmiertelne reakcje nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe, mogą być również nadwrażliwi na meropenem. Przed rozpoczęciem leczenia meropenemem należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe.

Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), takie jak pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona, ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme*, EM) i ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) zgłaszano u pacjentów otrzymujących meropenem (patrz punkt 4.8). Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie meropenemu i rozważyć leczenie alternatywne.

Zapalenie jelit związane ze stosowaniem antybiotyków

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym meropenemu, notowano występowanie zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem antybiotyków i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których biegunka wystąpi podczas lub po zakończeniu leczenia meropenemem (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie podawania leku i zastosowanie specyficznego leczenia zakażeń *Clostridium difficile*. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

Drgawki

Podczas leczenia karbapenemami, w tym meropenemem, niezbyt często notowano napady drgawek (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby

Podczas leczenia meropenemem należy ściśle kontrolować czynność wątroby ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (zaburzenia czynności wątroby z cholestazą i cytolizą), patrz punkt 4.8.

Stosowanie u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi chorobami wątroby należy kontrolować czynność wątroby podczas leczenia meropenemem; modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 4.2).

Potwierdzenie serokonwersji (obecności przeciwciał) w bezpośrednim teście antyglobulinowym (odczyn Coombsa)

Podczas leczenia meropenemem może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego i pośredniego testu Coombsa.

Jednoczesne stosowanie meropenemu i kwasu walproinowego i (lub) walproinianu sodu / walpromidu

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania meropenemu i kwasu walproinowego i (lub) walproinianu sodu/ walpromidu (patrz punkt 4.5).

Nableran zawiera sód.

Nableran, 500 mg: zawiera około 45 mg sodu na dawkę 500 mg, co odpowiada 2,25% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Nableran, 1 g: zawiera około 90 mg sodu na dawkę 1000 mg, co odpowiada 4,5 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano interakcji z innymi niż probenecyd produktami leczniczymi.

Probenecyd konkuruje z meropenemem o aktywne wydzielanie kanalikowe, dlatego hamuje wydalanie meropenemu przez nerki, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oraz zwiększenie stężenia meropenemu w osoczu. Należy zachować ostrożność, jeśli probenecyd stosuje się jednocześnie z meropenemem.

Nie badano możliwego wpływu meropenemu na wiązanie z białkami lub na metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak meropenem wiąże się z białkami osocza w tak małym stopniu, że można się spodziewać, że w tym mechanizmie nie wystąpią interakcje z innymi lekami.

Jednoczesne podawanie kwasu walproinowego i karbapenemów powodowało zmniejszenie się stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu około dwóch dni. Zmniejszanie się stężenia następuje szybko, jest duże i nie wydaje się możliwe do opanowania, dlatego należy unikać skojarzonego stosowania kwasu walproinowego i (lub) walproinianu sodu/walpromidu i karbapenemów (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie antybiotyków i warfaryny może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów otrzymujących leki przeciwbakteryjne często notowano nasilanie się działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny. Ryzyko to może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, dlatego trudno ocenić wpływ stosowanego antybiotyku na zwiększenie się wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Zaleca się częstą kontrolę INR podczas i krótko po zakończeniu jednoczesnego stosowania antybiotyków z lekiem przeciwzakrzepowym.

Dzieci i młodzież

Badanie dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania meropenemu u kobiet w ciąży lub dane te są ograniczone. W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względów bezpieczeństwa należy unikać stosowania meropenemu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Notowano wydzielanie niewielkich ilości meropenemu z mlekiem kobiety. Meropenemu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, chyba że spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu meropenemu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, stosowanie meropenemu może powodować ból głowy, parestezje i drgawki.

4.8 Działania niepożądanePodsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przeglądzie danych dotyczących 5026 zastosowań meropenemu, u 4872 pacjentów najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem były: biegunka (2,3%), wysypka (1,4%), nudności i (lub) wymioty (1,4%) oraz odczyny zapalne w miejscu podania (1,1%). Najczęściej zgłaszanymi zmianami w wynikach badań laboratoryjnych po zastosowaniu meropenemu były: trombocytoza (1,6%) i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5-4,3%).

Tabelaryczne zestawienie ryzyka działań niepożądanych.

Wymienione w tabeli działania niepożądane o nieznannej częstości notowano po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, lecz nie obserwowano ich u 2367 pacjentów, którzy brali udział w badaniach meropenemu podawanego dożylnie i domięśniowo, przeprowadzonych przed wprowadzeniem produktu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane podano w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	drożdżycy jamy ustnej i pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	trombocytemia
	Niezbyt często	eozynofilia, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	majaczenie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
	Niezbyt często	parestezje
	Rzadko	drgawki (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha

	Niezbyt często	zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Niezbyt często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, świąd
	Niezbyt często	pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy (patrz punkt 4.4)
	Częstość nieznana	Zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi, ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	stan zapalny, ból
	Niezbyt często	zakrzepowe zapalenie żył, ból w miejscu podania

Dzieci i młodzież

Meropenem jest zarejestrowany dla dzieci powyżej 3-go miesiąca życia. Na podstawie ograniczonych dostępnych danych nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Wszystkie otrzymane zgłoszenia działań niepożądanych były zgodne ze zgłoszeniami dla pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić przedawkowanie względne, jeśli dawki nie zmodyfikowano w sposób opisany w punkcie 4.2. Ograniczone doświadczenie z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazuje, że jeśli po przedawkowaniu wystąpią działania niepożądane, odpowiadają one profilowi działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.8; mają na ogół niewielkie nasilenie i ustępują po odstawieniu leku lub zmniejszeniu jego dawki. Należy rozważyć leczenie objawowe.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lek jest szybko wydalany przez nerki.

Meropenem i jego metabolit można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; karbapenemy.
Kod ATC: J01DH02

Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze meropenemu polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych przez wiązanie się z białkami wiążącymi penicyliny (ang. Penicillin Binding Protein, PBP).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że podobnie jak w przypadku innych beta-laktamowych leków przeciwbakteryjnych, skuteczność działania meropenemu zależy od czasu, w jakim stężenie leku przekracza minimalne stężenie hamujące ($T > MIC$). W modelach nieklinicznych meropenem wykazywał działanie, gdy jego stężenia przekraczające MIC, określone dla drobnoustrojów wywołujących zakażenie, utrzymywały się w osoczu przez około 40% czasu między kolejnymi dawkami. Takich wartości nie ustalono w warunkach klinicznych.

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na meropenem może być skutkiem: (1) zmniejszonej przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (na skutek zmniejszonego wytwarzania puryn), (2) zmniejszonego powinowactwa do docelowych białek wiążących penicyliny, (3) zwiększonej ekspresji składników pompy usuwającej lek z wnętrza komórki i (4) wytwarzania beta-laktamaz, które mogą hydrolizować karbapenemy.

Donoszono o występowaniu na terenie Unii Europejskiej lokalnych skupisk zakażeń wywołanych bakteriami opornymi na karbapenemy.

Nie ma wynikającej z mechanizmu działania oporności krzyżowej między meropenemem i lekami z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin. Jednak bakterie mogą wykazywać oporność na więcej niż jedną grupę antybiotyków, jeśli w mechanizmie jej powstania bierze udział brak przepuszczalności i (lub) pompy usuwające lek z wnętrza komórki bakteryjnej.

Stężenia graniczne

Poniżej przedstawiono wartości graniczne MIC zgodnie z zaleceniami Europejskiej Komisji Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Kliniczne wartości graniczne MIC meropenemu wg EUCAST (2013-02-11, v. 3.1)

Drobnoustrój	Wrażliwe (S) [mg/l]	Oporne (R) [mg/l]
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C, G	uwaga nr 6	uwaga nr 6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2	> 2
Paciorkowce z grupy <i>Viridans</i> ²	≤ 2	> 2

<i>Enterococcus spp.</i>	-	-
<i>Staphylococcus</i> ² <i>spp.</i>	uwaga nr 3	uwaga nr 3
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹ i <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤2	>2
<i>Neisseria meningitidis</i> ^{2,4}	≤0,25	>0,25
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>	≤2	>8
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤0,25	>0,25
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	≤2	>8
Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem ⁵	≤2	>8
<p>¹ Stężenia graniczne meropenemu dla <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wynoszą 0,25 mg/l (wrażliwe) oraz 1 mg/l (oporne).</p> <p>² Szczepy, dla których wartości MIC są powyżej wartości granicznej dla wrażliwości, są rzadkie lub do tej pory nienotowane. Identyfikację i testy lekowrażliwości takiego wyizolowanego szczepu trzeba powtórzyć i, w razie potwierdzenia wyniku, przesłać ten szczep do laboratorium referencyjnego. Do czasu uzyskania dowodu dotyczącego odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych szczepów, których wartość MIC przekracza aktualną wartość graniczną oporności, należy je zgłaszać jako oporne.</p> <p>³ O wrażliwości gronkowców na karbapenemy wnioskuje się na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.</p> <p>⁴ Stężenia graniczne meropenemu dotyczą tylko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>⁵ Stężenia graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładu wartości MIC, określone dla poszczególnych gatunków. Stosuje się je wyłącznie w odniesieniu do gatunków, dla których nie określono konkretnych wartości granicznych. Wartości graniczne niezależne od gatunków oparto na następującym dawkowaniu: wartości graniczne EUCAST dotyczą meropenemu w dawce minimalnej 1000 mg 3 razy dziennie podawanego dożylnie w czasie 30 minut. W odniesieniu do ciężkich zakażeń oraz w ustalaniu wartości granicznych I/R brano pod uwagę dawkę 2 g 3 razy dziennie.</p> <p>⁶ O wrażliwości paciorkowców beta-hemolizujących grup A, B, C, i G na antybiotyki beta-laktamowe wnioskuje się na podstawie ich wrażliwości na penicylinę.</p> <p>- Nie zaleca się badania wrażliwości, gdyż leczenie tym produktem leczniczym zakażeń wywołanych tymi gatunkami bakterii jest niecelowe. Izolaty bakteryjne można zgłaszać jako oporne bez uprzedniego testowania wrażliwości.</p>		

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Listę niżej wymienionych patogenów utworzono na podstawie doświadczenia klinicznego i wytycznych terapeutycznych.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis[§]

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[£]

Staphylococcus spp. (wrażliwe na metycylinę), w tym *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (grupa B)

Grupa *Streptococcus milleri* (*S. anginosus*, *S. constellatus* i *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (grupa A)

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Neisseria meningitidis
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie

Clostridium perfringens
Peptoniphilus asaccharolyticus
Peptostreptococcus spp. (w tym *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Beztlenowe bakterie Gram-ujemne

Bacteroides caccae
Grupa *Bacteroides fragilis*
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Gatunki, wśród których może występować problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium^{§†}

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter spp.
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Organizmy o oporności naturalnej

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Stenotrophomonas maltophilia
Legionella spp.

Inne drobnoustroje

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Gatunki, które wykazują naturalną pośrednią wrażliwość

[‡]Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na meropenem

[†]Oporność $\geq 50\%$ w co najmniej jednym kraju UE.

Nosaczna i melioidoza: Stosowanie meropenemu u ludzi jest oparte na danych dotyczących wrażliwości drobnoustrojów *Burkholderia mallei* oraz *Burkholderia pseudomallei* w badaniach *in vitro* oraz na ograniczonych danych od pacjentów. Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z krajowymi i (lub) międzynarodowymi dokumentami zawierającymi uzgodnienia dotyczące leczenia nosaczyny i melioidozy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych osób średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny, średnia objętość dystrybucji około 0,25 l/kg (11-27 l) i średni klirens 287 ml/min dla dawki 250 mg, zmniejszający się do 205 ml/min dla dawki 2 g. Po podaniu dawek 500 mg, 1000 mg i 2000 mg w 30-minutowej infuzji średnie wartości C_{max} wynoszą, odpowiednio, około 23, 49 i 115 $\mu\text{g/ml}$, a odpowiadające im wartości AUC 39,3; 62,3 i 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Po podaniu dawek 500 mg i 1000 mg w infuzji trwającej 5 minut wartości C_{max} wynoszą 52 i 112 $\mu\text{g/ml}$. Wielokrotne podawanie meropenemu osobom z prawidłową czynnością nerek w odstępach 8 godzin nie powoduje kumulacji leku.

Badanie u 12 pacjentów, którym po zabiegach chirurgicznych z powodu zakażenia w obrębie jamy brzusznej podawano meropenem w dawce 1000 mg co 8 godzin, wykazało porównywalne wartości C_{max} i okresu półtrwania z wartościami u osób zdrowych, ale większą objętość dystrybucji (27 l).

Dystrybucja

Średnie wiązanie meropenemu z białkami osocza wynosi około 2% i jest niezależne od stężenia. Po szybkim podaniu (trwającym 5 minut lub krócej) farmakokinetyka przebiega dwuwykładniczo, ale jest to dużo mniej widoczne po 30-minutowej infuzji. Wykazano, że meropenem dobrze przenika do różnych płynów i tkanek, w tym płuc, wydzieliny oskrzelowej, żółci, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanek żeńskich narządów płciowych, skóry, powięzi, mięśni i wysięku do jamy otrzewnej.

Metabolizm

Meropenem jest metabolizowany w procesie hydrolizy pierścienia beta-laktamowego, z wytworzeniem nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu. W warunkach *in vitro* meropenem wykazuje mniejszą niż imipenem wrażliwość na hydrolizę przez ludzką dehydropeptydazę-I (DHP-I), dlatego nie jest konieczne jednoczesne stosowanie inhibitora DHP-I.

Eliminacja

Meropenem jest wydalany głównie przez nerki w niezmienionej postaci. Około 70% (50-75%) podanej dawki wydalone jest w niezmienionej postaci w ciągu 12 godzin, a kolejne 28% w postaci mikrobiologicznie nieczynnego metabolitu. Wydalanie z kałem stanowi tylko około 2% podanej dawki. Zmierzony klirens nerkowy i wpływ probenecydu wskazuje, że meropenem podlega zarówno przesączaniu kłębuszkowemu, jak i wydzielaniu w kanalikach nerkowych.

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek powodują zwiększenie wartości AUC w osoczu i wydłużenie okresu półtrwania meropenemu. Wartość AUC zwiększała się 2,4-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 33-74 ml/min), 5-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami (CrCl 4-23 ml/min) i 10-krotnie u pacjentów poddawanych hemodializie (CrCl <2 ml/min) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCl >80 ml/min). Wartość AUC dla nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu z otwartym pierścieniem była także znacząco zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Meropenem jest usuwany metodą hemodializy, a klirens podczas hemodializy jest około 4-krotnie większy niż u pacjentów z bezmoczem.

Niewydolność wątroby

Badanie przeprowadzone u pacjentów z poalkoholową marskością wątroby wykazało brak wpływu choroby wątroby na farmakokinetykę meropenemu po podaniu dawek wielokrotnych.

Dorośli pacjenci

Badania przeprowadzone u osób chorych nie wykazały znaczących różnic w farmakokinetyce w porównaniu z osobami zdrowymi z równoważną czynnością nerek. W modelu populacyjnym opracowanym na podstawie danych od 79 pacjentów z zakażeniem w obrębie jamy brzusznej lub

zapaleniem płuc, wykazano zależność objętości centralnego kompartmentu od masy ciała, a klirensu od klirensu kreatyniny i wieku.

Dzieci i młodzież

Badania farmakokinetyki u niemowląt i dzieci z zakażeniem wykazały, że wartości C_{max} po podaniu meropenemu w dawkach 10, 20 i 40 mg/kg mc. były zbliżone do wartości u dorosłych po podaniu dawek, odpowiednio, 500, 1000 i 2000 mg. Porównanie wykazało zgodność danych farmakokinetycznych w zakresie dawek i okresów półtrwania, z danymi obserwowanymi u dorosłych, z wyjątkiem najmłodszych dzieci (w wieku <6 miesięcy, u których $t_{1/2}$ wynosi 1,6 godziny). Średni klirens meropenemu wynosił 5,8 ml/min/kg mc. (6-12 lat), 6,2 ml/min/kg mc. (2-5 lat), 5,3 ml/min/kg mc. (6-23 miesięcy) i 4,3 ml/min/kg mc. (2-5 miesięcy). Około 60% dawki jest wydalane w moczu w ciągu 12 godzin w postaci meropenemu, a następne 12% w postaci metabolitu. Stężenie meropenemu w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stanowi około 20% stężenia w osoczu, jednak istnieje znacząca zmienność osobnicza.

Farmakokinetyka meropenemu u noworodków wymagających leczenia przeciwzakaźnego wykazywała większy klirens u noworodków w starszym wieku chronologicznym lub ciążowym, z ogólnym średnim okresem półtrwania wynoszącym 2,9 godziny. Symulacja Monte Carlo przeprowadzona w oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny wykazała, że podawanie dawki 20 mg/kg mc. co 8 godzin zapewniało utrzymywanie się stężenia meropenemu powyżej wartości MIC określonych dla *P. aeruginosa* przez ponad 60% czasu ($T > MIC$) między kolejnymi dawkami u 95% wcześniaków i u 91% noworodków urodzonych o czasie.

Osoby w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyki u zdrowych osób w podeszłym wieku (65-80 lat) wykazały zmniejszenie klirensu osoczkowego, co korelowało ze związanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny i mniejszą redukcję klirensu pozanerkowego. Zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna poza przypadkami umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wskazują, że meropenem jest dobrze tolerowany przez nerki. Histologicznie dowiedzione uszkodzenie kanalików nerkowych obserwowano u myszy i psów jedynie po jednorazowym podaniu dawek ≥ 2000 mg/kg mc. oraz w badaniu u małp otrzymujących dawkę 500 mg/kg mc. przez 7 dni.

Meropenem jest na ogół dobrze tolerowany przez ośrodkowy układ nerwowy. Działanie na OUN obserwowano w badaniach toksyczności ostrej u gryzoni po podaniu dawek przekraczających 1000 mg/kg mc.

Wartość LD_{50} meropenemu u gryzoni po podaniu dożylnym jest większa niż 2000 mg/kg mc.

W trwających do 6 miesięcy badaniach z dawkami wielokrotnymi meropenemu obserwowano tylko niewielkie zmiany, w tym zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek u psów.

W konwencjonalnych badaniach na szczurach po podaniu dawek do 750 mg/kg mc. i na małpach po podaniu dawek do 360 mg/kg mc. nie dowiedziono ani działania mutagennego, ani toksycznego wpływu na reprodukcję, w tym działania teratogennego.

Nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości na meropenem młodych zwierząt w porównaniu z osobnikami dorosłymi. Produkt leczniczy w postaci dożylniej był dobrze tolerowany przez zwierzęta.

W badaniach na zwierzętach meropenem i jego jedyny metabolit miały podobny profil toksyczności.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozpuszczeniu

Roztwory do wstrzyknięcia lub infuzji dożylnych należy użyć natychmiast po sporządzeniu. Czas od rozpoczęcia rozpuszczania do zakończenia podawania roztworu we wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji nie powinien przekraczać jednej godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać sporządzonego roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nableran, 500 mg

Pojedyncza fiolka o pojemności 30 ml, z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz z wieczkiem z PP i aluminiowym uszczelnieniem, umieszczona w pudełku tekturowym.

Nableran, 1 g

Pojedyncza fiolka o pojemności 40 ml, z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz z wieczkiem z PP i aluminiowym uszczelnieniem, umieszczona w pudełku tekturowym.

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wstrzyknięcie

W celu sporządzenia roztworu meropenemu do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego należy rozpuścić proszek w jałowej wodzie do wstrzykiwań, do uzyskania końcowego stężenia 50 mg/ml.

Infuzja

W celu sporządzenia roztworu meropenemu do infuzji dożylnej można rozpuścić proszek bezpośrednio w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworze glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%), do uzyskania końcowego stężenia meropenemu od 1 do 20 mg/ml.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

W trakcie sporządzania i podawania roztworu należy stosować standardowe warunki aseptyki.

Roztwór należy wstrząsnąć przed użyciem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nableran, 500 mg: Pozwolenie Nr 17934
Nableran, 1 g: Pozwolenie Nr 17935

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.04.2021